

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

**U.S. Appln. 10/808,889 filed 3/25/2004**  
**F. Clerc, et al**  
**File: ST01027US CNT**

(11) Veröffentlichungsnummer: 0 115 039  
A1

**12 EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

**(21) Anmeldenummer: 83112900.2**

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 235/32  
A 61 K 31/415

**22 Anmeldetag: 21.12.83**

(30) Priorität: 23.12.82 DE 3247615

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
08.08.84 Patentblatt 84/32

⑧<sup>4</sup> Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80 (DE)

72 Erfinder: Rösner, Manfred, Dr.  
Unter den Buchen 7  
D-6239 Eppstein/Taunus(DE)

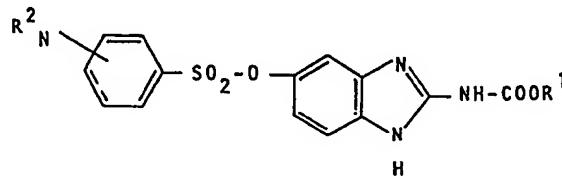
72 Erfinder: Loewe, Heinz, Dr.  
Berliner Ring 6  
D-6233 Kelkheim (Taunus)(DE)

72 Erfinder: DÜWEL, Dieter, Dr.  
Frankfurter Strasse 38  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)

72 Erfinder: Kirsch, Reinhard, Dr.  
Kurfürstenstrasse 10  
D-6239 Eppstein/Taunus(DE)

**54) Substituierte Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate, Verfahren zu ihrer Herstellung und Ihre Verwendung als Arzneimittel.**

**(57)** Es werden neue Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbamate der Formel



**beschrieben sowie Verfahren zu ihrer Herstellung. Die neuen Verbindungen haben antihelmintische Wirkung, insbesondere auch gegen Leberegel.**

EP 0115039 A1

English language counterpart is: US 4,639,463

Substituierte Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate,  
Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als  
Arzneimittel

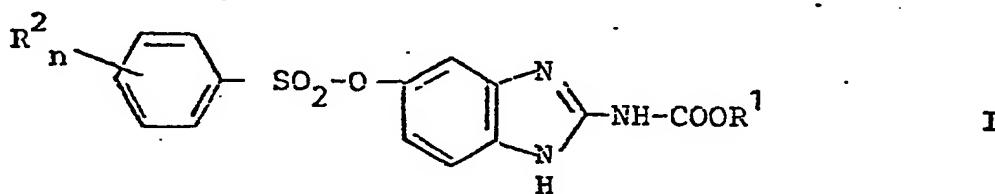
Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate, Verfahren zu ihrer Herstellung und die Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Anthelmintika.

5

Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate mit anthelmintischen Wirkungen sind nach DE-OS 24 41 201 bekannt.

Es wurde nun eine neue Gruppe anthelmintisch wirksamer 10 substituierter Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate der Formel I gefunden,

15



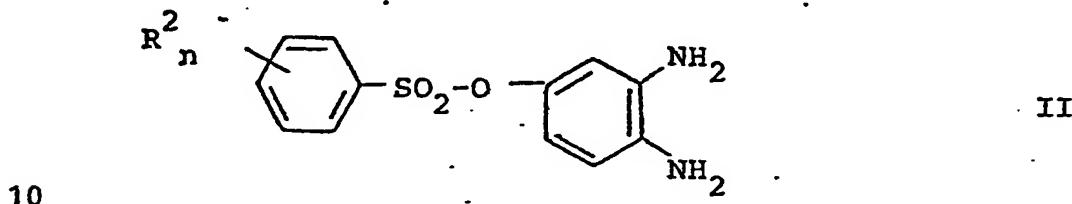
worin R<sup>1</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, n 1 oder 2 und die einzelnen Substituenten R<sup>2</sup> 20 unabhängig voneinander Fluor, Brom, 1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy, Alkyl mit 2 bis 4 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3 - 8 C-Atomen bedeuten.

Unter den Verbindungen der Formel I sind solche bevorzugt, 25 in denen R<sup>1</sup> Methyl, n 1 oder 2 und R<sup>2</sup> Fluor, Brom, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl oder Cycloalkyl mit 5, 6 oder 7 C-Atomen bedeuten.

Ganz besonderes bevorzugt sind solche Verbindungen der 30 Formel I, in denen R<sup>1</sup> Methyl, n 1 und R<sup>2</sup> Fluor, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, n-Propyl, Isopropyl oder Cycloalkyl mit 5, 6 oder 7 C-Atomen bedeuten.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin Verfahren zur Herstellung von substituierten Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbamaten der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 a) ein o-Phenyldiaminderivat der Formel II

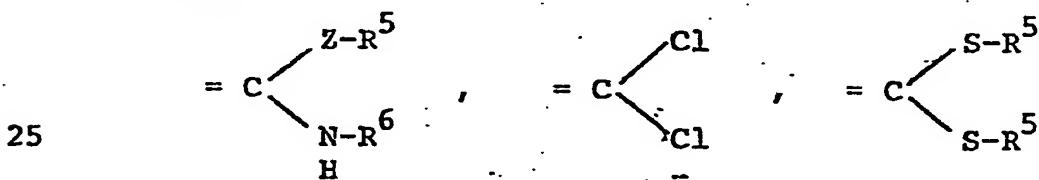


worin n und R<sup>2</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Carbaminsäureesterderivat der Formel III unter Ringschluß umgesetzt



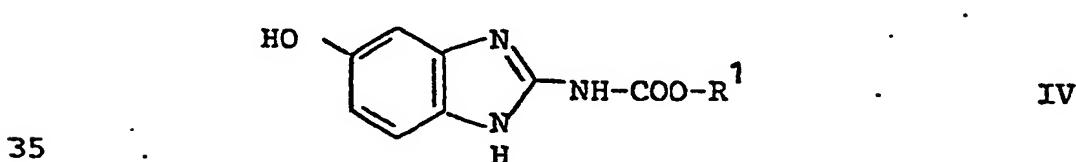
worin

20 R<sup>1</sup> die zu Formel I angegebene Bedeutung hat und R<sup>3</sup> CN und R<sup>4</sup> Wasserstoff oder aber R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen einen der folgenden, doppelt an das Stickstoffatom gebundenen Reste



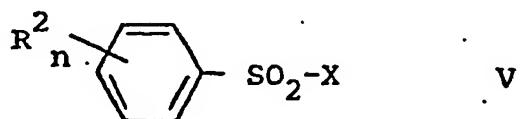
bedeuten, worin R<sup>5</sup> Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, R<sup>6</sup> Wasserstoff oder -COOR<sup>1</sup> und Z Sauerstoff oder Schwefel bedeuten,

30 oder  
b) ein Benzimidazolcarbamatin der Formel IV



mit einem substituierten Benzolsulfonsäurehalogenid der Formel V

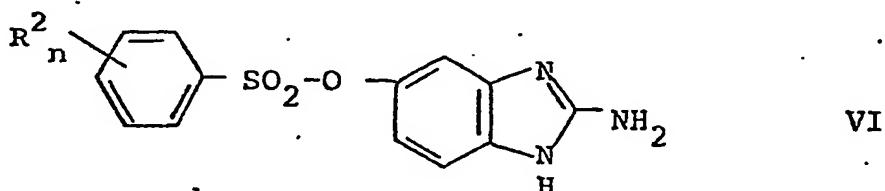
5



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und n die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und X Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umgesetzt, oder

- 10 c) ein 2-Aminobenzimidazol der Formel VI

15



mit einem Kohlensäureesterderivat der Formel VII

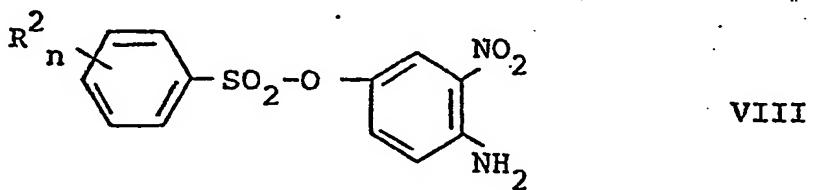
20



worin  $R^1$ ,  $R^2$  und n die oben angegebenen Bedeutungen haben und Y für  $-OR^1$  oder Chlor steht, umgesetzt.

- 25 Die als Ausgangsstoffe für das Verfahren a) verwendeten substituierten o-Phenyldiamine der Formel II werden durch Reduktion von Nitroaminoverbindungen der Formel VIII erhalten,

30



worin n und  $R^2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben.

- 35 Die Herstellung von Nitroaminen der Formel VIII ist in der DE-OS 24 41 201 beschrieben.

Sie erfolgt durch Umsetzung eines substituierten Benzolsulfonsäurehalogenids der Formel V mit 4-Amino-3-nitrophenol oder dessen Salzen in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Aceton in Gegenwart einer organischen oder anorganischen

- 5 Base wie z.B. Triethylamin oder Natriumhydroxid. Die Verbindungen der Formel V sind entweder literaturbekannt, oder sie können in Analogie zu bekannten Verbindungen nach bekannten Verfahren hergestellt werden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 9, S. 561-587, Stuttgart 1955).

Die Nitroaminoverbindungen der Formel VIII werden durch Reduktion, zweckmäßig mit katalytisch erregtem Wasserstoff, z.B. mit Raney-Nickel-, Platin- oder Palladium-Katalysatoren 15 in einem Lösungsmittel wie Methanol, 2-Methoxyethanol oder Dimethylformamid oder deren Gemischen, bei Normaldruck oder unter einem Druck von 1 - 3 atü zu einer Diaminoverbindung der Formel II hydriert.

- 20 Zur Durchführung des Verfahrens a) wird ein Diamin der Formel II oder eines seiner Salze mit einer Verbindung der Formel III umgesetzt. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt.

- 25 Wenn in Formel III  $R^3$  CN und  $R^4$  Wasserstoff bedeutet, versetzt man zweckmäßig eine wässrige Lösung des Cyanamidcarboxylats der Formel III mit einem o-Phenyldiaminderivat der Formel II, stellt durch Zugabe einer anorganischen oder organischen Säure, z.B. Salzsäure oder Eissig, einen pH-Wert von 1 - 6, vorzugsweise von 2 - 5 ein und führt die Reaktion zweckmäßigerweise zwischen 20 und 100°C durch. Je nach Reaktivität der Verbindung der Formel II liegt die Reaktionszeit zwischen 30 Minuten und 10 Stunden.
- 30

- 35 Wenn in Formel III  $R^3$  und  $R^4$  zusammen  $=C\begin{cases} Z-R^5 \\ NH-R^6 \end{cases}$  bedeuten, worin  $R^5$ ,  $R^6$  und Z die oben angegebenen Bedeutungen haben,

erfolgt die Umsetzung mit o-Phenyldiaminen der Formel II in einem geeigneten Lösungsmittel in einem Temperaturbereich von 0 bis 150°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, und unter Zusatz einer anorganischen oder 5 organischen Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Ameisensäure, Eisessig, p-Toluolsulfonsäure. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, Methanol, Ethanol, Isopropanol, Amylalkohol, Glykolmonomethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Diethylether, Diisopropylether, Dimethoxyethan, Toluol, Xylol, Eisessig, 10 Aceton, Butanon, Methylenechlorid, Chloroform. Die Reaktionszeiten können je nach Art der Substituenten und Reaktionsbedingungen zwischen etwa 30 Minuten und 10 Stunden liegen.

Wenn R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> in Formel III zusammen =C<<sub>Cl</sub><sup>Cl</sup> bedeuten, 15 setzt man den N-Dichlormethylencarbaminsäureester der Formel III und das o-Phenyldiaminderivat der Formel II zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel in Gegenwart von mindestens zwei Äquivalenten einer anorganischen oder organischen Base wie z.B. Natriumhydroxid, 20 Natriumhydrogencarbonat, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyridin um.

Als Lösungsmittel kommen z.B. Toluol, Xylol, Diethylether, Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan,, 25 Methylenchlorid, Chloroform, Dichlorethan, Aceton oder Butanon in Frage. Man arbeitet bei -20 bis +80°C, vorzugsweise zwischen 0 und 30°C.

Wenn R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> in Formel III zusammen =C<<sub>SR<sup>5</sup></sub><sup>SR<sup>5</sup></sup> bedeuten, 30 worin R<sup>5</sup> die oben gegebene Bedeutung hat, setzt man die Verbindung der Formel III mit einer Verbindung der Formel II, z.B. in Diisopropylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethoxyethan, Chloroform, Dichlorethan, Toluol, Xylol, Aceton oder Butanon bei erhöhter Temperatur, zweckmäßig bei der Siedetemperatur des eingesetzten Lösungsmittels um.

Vorteilhaft reduziert man eine Nitroaminoverbindung der

Formel VIII, wie beschrieben, zu einem substituierten o-Phenylendiamin II, trennt vom Katalysator ab, engt die Lösung des Diamins der Formel II unter verminderterem Druck ein und setzt den Rückstand direkt mit einer Verbindung der 5 Formel III, wie beschrieben um zu einer Verbindung der Formel I.

Zur Durchführung des Verfahrens b) setzt man ein Hydroxybenzimidazolcarbaminat der Formel IV in einem aprotischen 10 Lösungsmittel wie z.B. Aceton, Dioxan oder Dimethylformamid mit einem substituierten Benzolsulfonsäurehalogenid der Formel V in Anwesenheit einer organischen oder anorganischen Base wie Triethylamin, Kaliumcarbonat oder Natriumhydroxid bei 0 - 50°C um.

15 Die als Ausgangsstoffe für das Verfahren c) verwendeten 2-Aminobenzimidazole der Formel VI, worin die Substituenten die vorstehend genannten Bedeutungen haben, werden durch Umsetzen eines o-Phenylendiaminderivates der Formel II mit 20 Bromcyan oder Cyanamid in Salzsäure in einem Lösungsmittel wie Wasser, Ethanol oder Dioxan erhalten.

Zur Durchführung des Verfahrens c) wird ein 2-Aminobenzimidazolderivat der Formel VI zweckmäßig mit einem Dialkylcarbonat der Formel VII in einem Lösungsmittel wie z.B. 25 Methanol, Ethanol oder in einem Überschuß des Dialkylcarbonats in Anwesenheit einer starken Base wie z.B. Natrium(m)ethylat oder Natriumhydrid umgesetzt. Die Reaktions-temperatur kann dabei zwischen -20 und +150°C, vorzugsweise 30 zwischen +20 und +100°C liegen.

Die neuen substituierten Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate gemäß der Erfindung sind wertvolle Chemotherapeutika und eignen sich zur Bekämpfung von parasitären Erkrankungen an Mensch und Tier.

35 Sie sind insbesondere wirksam gegen eine große Anzahl von Helminthen, z.B. *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia*, *Chabertia*, *Strongy-*

loides, Oesophagostomum, Hyostrongylus, Ancylostoma, Ascaris und Heterakis sowie Fasciola. Besonderes ausgeprägt ist die Wirksamkeit gegenüber Magen-Darmstrongyliden, Lungenwürmern und Leberegeln, von denen vor allem Haus- und Nutztiere befallen werden.

- 5 Deshalb werden die Verbindungen gemäß der Erfindung insbesondere in Tierärzneimitteln verwendet.

Die Verbindungen der Formel I werden je nach Lage des Falles in Dosierungen zwischen 0,1 und 50 mg pro kg Körperge-

- 10 wicht 1 bis 14 Tage lang verabreicht.

Zur oralen Applikation kommen Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Suspensionen oder Pasten in Betracht, welche die Wirkstoffe zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen

- 15 wie Stärke, Cellulosepulver, Talcum, Magnesiumstearat, Zucker, Gelatine, Calciumcarbonat, feinverteilter Kiesel säure, Carboxymethylcellulose oder ähnlichen Stoffen enthalten.

- 20 Die Verfahrensprodukte sind nicht nur oral appliziert ausgezeichnet wirksam, sondern können auch parenteral appliziert werden. Zur parenteralen Applikation kommen Lösungen in Betracht, z.B. ölige Lösungen, die unter Verwendung von Sesamöl, Olivenöl oder synthetischen Triglyceriden, ggf.

- 25 mit einem Zusatz wie z.B. von Tokopherol als Antioxidans und/oder unter Verwendung von grenzflächenaktiven Stoffen wie Sorbitanfettsäureester hergestellt werden. Daneben kommen wässrige Suspensionen in Betracht, die unter Verwendung von ethoxylierten Sorbitanfettsäureestern, ggf. unter Zusatz von Verdickungsmitteln, wie Polyethylenglykol oder Carboxymethylcellulose, hergestellt werden.

Die Konzentration der Wirkstoffe gemäß der Erfindung in den damit hergestellten Präparaten liegen vorzugs-

- 35 weise für den Gebrauch als Veterinärarzneimittel zwischen 0,5 und 25 Gewichtsprozent; für den Gebrauch als Humanarzneimittel liegen die Konzentrationen der Wirkstoffe vorzugsweise zwischen 20 und 80 Gewichtsprozent.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I zeigen überraschenderweise eine wesentlich stärkere und breitere anthelmintische Wirksamkeit als die aus der DE-OS 24 41 201 bekannten Verbindungen, insbesondere gegen *Fasciola hepatica*. So wirken z. B. die Verbindungen der nachstehenden Beispiele 1 - 6 schon mit weniger als 30 mg/kg p.o. gegen *Fasciola hepatica* am Schaf und am Rind mit über 90 % während die beste erfindungsgemäße Verbindung aus DE-OS 24 41 201, Beispiel 22, beim Rind in diesem Dosisbereich keine Wirkung zeigt.

Verfahren a)

Beispiel 1:

15. 5-(4-Fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäure-methylester

15.6 g 2-Amino-5-(4-fluorphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 161°C) werden in 75 ml Methanol und 75 ml Dimethylformamid mit einer katalytischen Menge Raney-Nickel bei Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abgesaugt, mit Methanol gewaschen und unter verminderter Druck eingeengt.

Das entstandene 1,2-Diamino-4-(4-fluorphenylsulfonyloxy)-benzol wird in 150 ml Methanol und 25 ml Eisessig gelöst. Nach Zugabe von 15,5 g N,N'-Bis(methoxycarbonyl)-S-methyl-isothioharnstoff wird unter Rühren drei Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die bereits nach ca. 10 Minuten einsetzende Fällung wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Essigester gewaschen. Zur Reinigung löst man heiß in Dimethylformamid, versetzt mit Methanol und saugt das Produkt nach dem Abkühlen ab, Fp. 236°C Zers.

In analoger Verfahrensweise werden mit entsprechend geänderten Ausgangsprodukten die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I erhalten:

- 5      2. Aus 2-Amino-5-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenylsulfonyloxy]-nitrobenzol (Fp.: Harz) über 1,2-Diamino-4-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenylsulfonyloxy]benzol den 5-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenylsulfonyloxy]-benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 186°C.
- 10     3. Aus 2-Amino-5-(4-ethylphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 120°C) über 1,2-Diamino-4-(4-ethylphenylsulfonyloxy)-benzol den 5-(4-Ethylphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 180°C Zers.
- 15     4. Aus 2-Amino-5-(4-isopropylphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 105°C) über 1,2-Diamino-4-(4-isopropylphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(4-Isopropylphenylsulfonyloxy)-benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 204°C.
- 20     5. Aus 2-Amino-5-(4-propylphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 96°C) über 1,2-Diamino-4-(4-propylphenylsulfonyloxy)-benzol den 5-(4-Propylphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 160°C, Zers.
- 25     6. Aus 2-Amino-5-(4-cyclohexylphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 123°C) über 1,2-Diamino-4-(4-cyclohexylphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(4-Cyclohexylphenylsulfonyloxy)-benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 254°C Zers.
- 30     7. Aus 2-Amino-5-(3-fluorophenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 148°C) über 1,2-Diamino-4-(3-fluorophenylsulfonyloxy)benzol den 5-(3-Fluorophenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 233°C Zers.

8. Aus 2-Amino-5-(3,4-difluorphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 133°C) über 1,2-Diamino-4-(3,4-difluorphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(3,4-Difluorphenylsulfonyloxy)-benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 223°C Zers.
- 5
9. Aus 2-Amino-5-(2,4-difluorphenylsulfonyloxy)nitrobenzol über 1,2-Diamino-4-(2,4-difluorphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(2,4-Difluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 248°C Zers.
- 10
10. Aus 2-Amino-5-(4-bromphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 165°C) über 1,2-Diamino-4-(4-bromphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(4-Bromphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 234°C Zers.
- 15
11. Aus 2-Amino-5-(2-fluorphenylsulfonyloxy)nitrobenzol (Fp. 124°C) über 1,2-Diamino-4-(2-fluorphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(2-Fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 254°C Zers.
- 20
12. Aus 2-Amino-5-[3,5-bis(trifluormethyl)phenylsulfonyloxy]nitrobenzol (Fp. 154°C) über 1,2-Diamino-4-[3,5-bis(trifluormethyl)phenylsulfonyloxy]benzol den 5-[3,5-Bis(trifluormethyl)phenylsulfonyloxy]benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 258°C Zers.
- 25
13. Aus 2-Amino-5-(3-brom-4-fluorphenylsulfonyloxy)nitrobenzol über 1,2-Diamino-4-(3-brom-4-fluorphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(3-Brom-4-fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 257°C Zers.
- 30
14. Aus 2-Amino-5-(3-chlor-4-fluorphenylsulfonyloxy)nitrobenzol über 1,2-Diamino-4-(3-chlor-4-fluorphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(3-Chlor-4-fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 259°C Zers.
- 35

15. Aus 2-Amino-5-(4-cyclopentylphenylsulfonyloxy)nitrobenzol über 1,2-Diamino-4-(4-cyclopentylphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(4-Cyclopentylphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, FP 187°C Zers.

5

16. Aus 2-Amino-5-(4-cycloheptylphenylsulfonyloxy)nitrobenzol über 1,2-Diamino-4-(4-cycloheptylphenylsulfonyloxy)benzol den 5-(4-Cycloheptylphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester, Fp. 157°C.

10

Beispiel 17:

5-(4-Fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäure-methylester

15

Zu einer Lösung von 4,2 g Cyanamid in 20 ml Wasser gibt man 9 g Chlorameisensäuremethylester und 20 ml 33 %ige Natronlauge. Danach röhrt man die Mischung 1.5 Stunden bei 30 – 35°C. Zu dieser Lösung gibt man eine Lösung von

20

22.6 g 1,2-Diamino-4-(4-fluorphenylsulfonyloxy)benzol (s. Beispiel 1) in 200 ml Isopropanol und steigert die Temperatur bis 80°C. Nach Zugabe von 30 ml Eisessig erwärmt man das Reaktionsgemisch noch 3 bis 4 Stunden auf etwa 90°C. Nach Erkalten wird das Produkt abgesaugt und mit Isopropanol und Wasser gewaschen. Zur Reinigung löst man heiß in Dimethylformamid, versetzt mit Methanol und saugt das Produkt nach dem Abkühlen ab, Fp. 236°C Zers.

25

Analog zu Beispiel 17 werden unter Verwendung entsprechend geänderter Ausgangsmaterialien, auch die erfundungsgerübenen Verbindungen der Formel I aus den Beispielen 2 bis 16 erhalten.

Beispiel 18:5-[3-(1,1,2,2-Tetrafluorethoxy)phenylsulfonyloxy]benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester

5

Eine Mischung aus 38 g 1,2-Diamino-4-[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-phenylsulfonyloxy]benzol (s. Beispiel 2), 20,2 g Triethylamin und 300 ml Methylenchlorid wird unter Rühren langsam mit einer Lösung von 15,6 g N-Dichlormethylen-carbaminsäuremethylester in 50 ml Methylenchlorid bei einer Temperatur von ca. 20°C versetzt. Man röhrt eine Stunde nach, saugt den Niederschlag ab und wäscht ihn mit Diisopropylether. Zur Reinigung kristallisiert man aus Methanol um, Fp. 186°C.

15

Analog zu Beispiel 18 werden unter Verwendung entsprechend geänderter Ausgangsmaterialien auch die erfindungsmaßen Verbindungen der Formel I aus den Beispielen 1 und 3 bis 16 erhalten.

20

Beispiel 19:5-(4-Propylphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester

25

30,6 g 1,2-Diamino-4-(4-propylphenylsulfonyloxy)benzol (s. Beispiel 5) und 17,9 g N-[Bis(methylthio)methylen]carbaminsäuremethylester werden in 200 ml Tetrahydrofuran vier Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man ab und wäscht mit Diisopropylether. Zur Reinigung löst man heiß in Dimethylformamid, versetzt mit Methanol und saugt das Produkt nach dem Abkühlen ab, Fp. 160°C Zers.

Analog zu Beispiel 19 werden unter Verwendung entsprechend geänderter Ausgangsmaterialien auch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I aus den Beispielen 1 bis 4 und 6 bis 16 erhalten.

5

Verfahren b)

Beispiel 20

10 5-(4-Fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäuremethylester

Zu 2,07 g 5-Hydroxybenzimidazol-2-carbaminsäuremethylester und 1,94 g 4-Fluorbenzolsulfochlorid tropft man unter Rühren bei etwa 10°C 2,8 ml Triethylamin. Man röhrt anschließend

15 2 h bei Raumtemperatur nach, gibt unter Kühlung 100 ml 2n-Essigsäure zu, saugt den entstandenen Niederschlag ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Fp. 236°C Zers., aus Dimethylformamid/Methanol.

20 Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

5-Hydroxybenzimidazol-2-carbaminsäuremethylester

7,7 g 4-Amino-3-nitrophenol werden in Methanol mit Raney-Nickel/H<sub>2</sub> bei Normaldruck hydriert. Nach beendeter Wasser-

25 stoffaufnahme wird der Katalysator abgesaugt und die Lösung auf etwa 150 ml eingeengt. Man gibt 25 ml Eisessig und 12,4 g N,N'-Bis(methoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff zu und erhitzt unter Rühren 3 h zum Rückfluß. Die Lösung wird eingeengt, mit Diisopropylether verröhrt und abgesaugt.

30 Zur Reinigung kristallisiert man aus Essigester um, Fp. 300°C, beginnende Zers..

Analog zu Beispiel 20 werden unter Verwendung entsprechender substituierter Benzofulfonsäurehalogenide der Formel V

35 auch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I aus den Beispielen 2-16 erhalten.

Verfahren c)

Beispiel 21

5-(4-Fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol-2-carbaminsäure-

5 methylester

1,1 g Natriummethylat in 25 ml absolutem Toluol werden mit 3,1 g 2-Amino-5-(4-fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol und 1.0 g Dimethylcarbonat unter Rühren langsam auf 120°C erhitzt und 4 h bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Abkühlen wird unter vermindertem Druck eingeengt, mit Wasser versetzt und mit Methylenechlorid/Methanol (9:1 vol/vol) extrahiert. Nach dem Einengen wird mit dem gleichen Lösungsmittelgemisch an Kieselgel chromatografiert. Aus den entsprechenden Fraktionen erhält man das Produkt durch Auffällung mit Diisopropylether. Man saugt ab, wäscht mit Diisopropylether und trocknet; Fp. 236°C Zers..

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

2-Amino-5-(4-fluorphenylsulfonyloxy)benzimidazol

14,1 g 1,2-Diamino-4-(4-fluorphenylsulfonyloxy)benzol (s. Beispiel 1) und 5,8 g Bromcyan werden in 150 ml Methanol 6 h zum Rückfluß erhitzt, anschließend abgekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und unter Kühlung mit Ammoniak versetzt. Das ausfallende 2-Aminobenzimidazol-derivat wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Essigsäureäthylester, Diisopropylether unter Zusatz von Aktivkohle umkristallisiert; Fp. 192°C.

Analog zu Beispiel 2 werden unter Verwendung entsprechender substituierter 2-Aminobenzimidazole der Formel VI auch die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I aus den Beispielen 2-16 erhalten.

Patentansprüche:

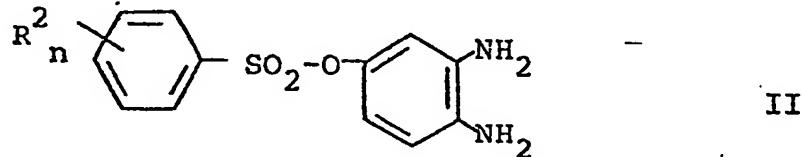
## 1. Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate der Formel I



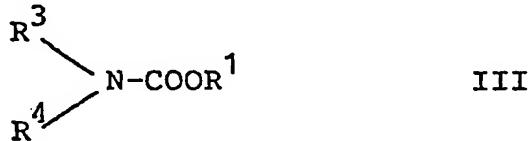
worin R<sup>1</sup> geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 - 4  
 10 C-Atomen, n 1 oder 2 und die einzelnen Substituenten  
 R<sup>2</sup> unabhängig voneinander Fluor, Brom, 1,1,2,2-Tetra-  
 fluorethoxy, Alkyl mit 2 bis 4 C-Atomen oder Cycloalkyl  
 mit 3 - 8 C-Atomen bedeuten.

## 2. Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminate der Formel I

15 in Anspruch 1, worin R<sup>1</sup> Methyl, n 1 und 2 und R<sup>2</sup> Fluor,  
 Brom, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Ethyl, n-Propyl, Iso-  
 propyl oder Cycloalkyl mit 5, 6 oder 7 C-Atomen bedeuten.

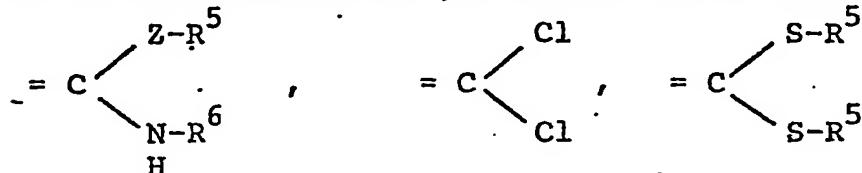
3. Verfahren zur Herstellung von substituierten Phenyl-  
 20 sulfonyloxybenzimidazolcarbamaten der Formel I in An-  
 spruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man  
 a) ein substituiertes o-Phenyldiaminderivat der For-  
 mel II


worin n und R<sup>2</sup> die zu Formel I in Anspruch 1 ange-  
 30 gebenen Bedeutungen haben, mit einem Carbaminsäure-  
 ester der Formel III



worin R<sup>1</sup> die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und R<sup>3</sup> CN und R<sup>4</sup> Wasserstoff, oder aber R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> zusammen einen der folgenden, doppelt an das Stickstoffatom gebundenen Reste bedeuten,

5

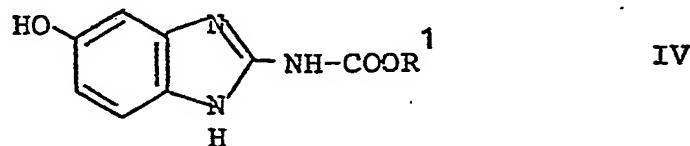


10

worin R<sup>5</sup> Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, R<sup>6</sup> Wasserstoff oder -COOR<sup>1</sup> und Z Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, umsetzt, oder

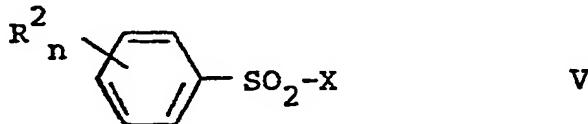
b) ein Benzimidazolcarbaminat der Formel IV

15



20

mit einem substituierten Benzolsulfonsäurehalogenid der Formel V,

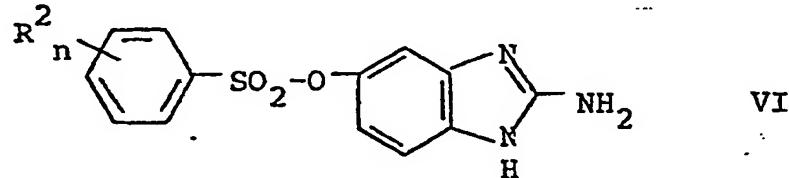


25

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt, oder

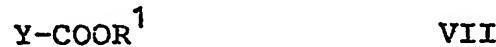
c) ein 2-Aminobenzimidazol der Formel VI,

30



mit einem Kohlensäureesterderivat der Formel VII,

35



worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y für -OR<sup>1</sup> oder Chlor

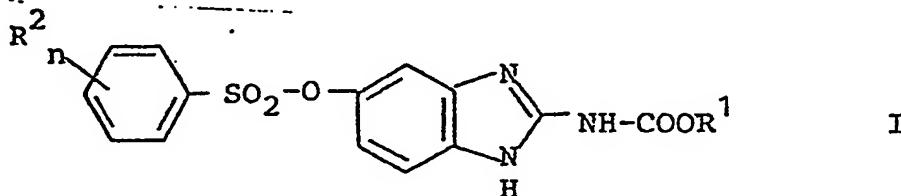
steht, umsetzt.

4. Mittel zur Bekämpfung von Wurmerkrankungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem substituierten Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminat der Formel I in Anspruch 1.
5. Verwendung eines substituierten Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbaminats der Formel I in Anspruch 1 zur Bekämpfung von Helminthen.

Patentanspruch für Österreich:

Verfahren zur Herstellung von substituierten Phenylsulfonyloxybenzimidazolcarbamaten der Formel I

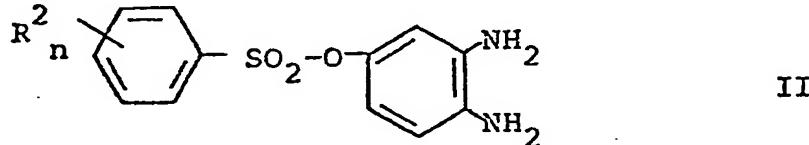
5



I

- 10 worin R¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, n 1 oder 2 und die einzelnen Substituenten R² unabhängig voneinander Fluor, Brom, 1,1,2,2-Tetrafluorethoxy, Alkyl mit 2 bis 4 C-Atomen oder Cycloalkyl mit 3 - 8 C-Atomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet,  
15 daß man  
a) ein substituiertes o-Phenyldiaminderivat der Formel II

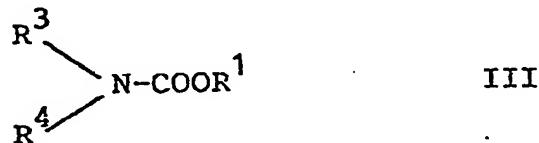
20



II

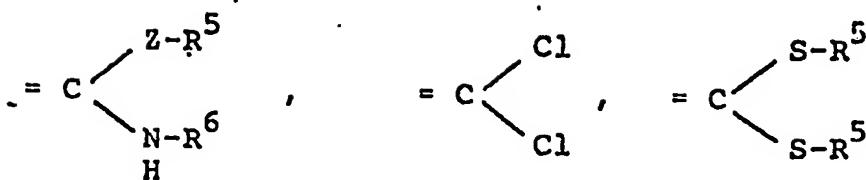
25

worin n und R² die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einem Carbaminsäureester der Formel III



30

worin R¹ die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und R³ CN und R⁴ Wasserstoff, oder aber R³ und R⁴ zusammen einen der folgenden, doppelt an das Stickstoffatom gebundenen Reste bedeuten,



5 worin R<sup>5</sup> Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen, R<sup>6</sup> Wasserstoff oder -COOR<sup>1</sup> und Z Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, umsetzt, oder

b) ein Benzimidazolcarbaminat der Formel IV

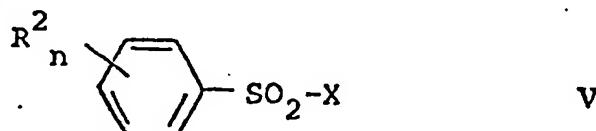
10



IV

mit einem substituierten Benzolsulfonsäurehalogenid der Formel V,

15



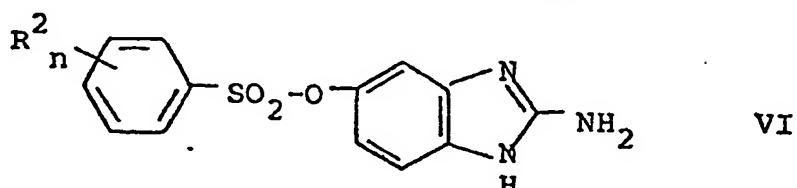
V

20

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und X Fluor, Chlor, Brom oder Jod bedeutet, umsetzt, oder

c) ein 2-Aminobenzimidazol der Formel VI,

25



VI

mit einem Kohlensäureesterderivat der Formel VII,

30



VII

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und n die zu Formel I in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y für -CR<sup>1</sup> oder Chlor steht, umsetzt.



EP 83 11 2900

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betritt Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. *)
D, X	DE-A-2 441 201 (HOECHST) * Seiten 2-4, 10-12, 13, 15, 16 *	1-5 -----	C 07 D 235/32 A 61 K 31/415
RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. *)			
C 07 D 235/00 A 61 K 31/00			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort <b>DEN HAAG</b>	Abschlußdatum der Recherche <b>04-04-1984</b>	Prüfer <b>DE BUYSER I.A.F.</b>	
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument			